



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**FARMACOLOGIA NO MOVIMENTO DENTÁRIO DURANTE O  
TRATAMENTO ORTODÔNTICO**

Trabalho submetido por  
**Joana Sofia Pereira Nunes**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**junho de 2018**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**FARMACOLOGIA NO MOVIMENTO DENTÁRIO DURANTE O  
TRATAMENTO ORTODÔNTICO**

Trabalho submetido por  
**Joana Sofia Perira Nunes**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Isabel Margarida Costa**

**junho de 2018**



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, o meu mais sincero agradecimento à minha orientadora, Doutora Margarida Isabel Costa, por todo o apoio, disponibilidade e dedicação que me deu durante os meses necessários concretizar esta etapa decisiva da minha vida.

Em segundo lugar, agradeço ao Instituto Universitário Egas Moniz, a todos os docentes e não docentes, pela incrível ajuda que me deram nos últimos 5 anos.

À minha família, principalmente os meus pais, por estar sempre a meu lado e por terem sempre uma palavra sincera e encorajadora.

Às minhas melhores amigas, Beatriz Monteiro e Sara Matos, por estarem sempre ao meu lado.

Aos novos amigos que fiz no Instituto, em especial, Ana Santos e Sara Granito, que com espírito de união e entre ajuda, fizeram com que estes 5 anos passassem a correr!

E a todos que me acompanharam desde sempre o meu mais profundo agradecimento.



## **Resumo**

A procura de tratamento ortodôntico tem aumentado bastante nos últimos anos devido a razões de melhoria estética e anatômica, em todas as idades. O movimento dentário originado por aparelhos ortodônticos desenvolve diferentes respostas biológicas causadas pelas aplicações de forças. Nos últimos anos houve um grande desenvolvimento tecnológico que permitiu o conhecimento a nível molecular das consequências do movimento dentário e o seu impacto a nível do ligamento periodontal e do osso.

A prescrição de certos fármacos usados para controlar o desconforto causado pela aplicação de forças nos dentes pode interferir na resposta causada pelas forças ortodônticas, podendo aumentar ou diminuir a reabsorção óssea e, consequentemente, aumentando ou diminuindo o movimento dentário. Além desta situação, muitos pacientes encontram-se em tratamentos médicos devidos a várias patologias, de carácter agudo ou crónico, onde a administração de fármacos é obrigatória diariamente e que pode vir a influenciar a taxa de movimentação dentária durante o tratamento ortodôntico.

O médico dentista deve estar preparado para lidar com os diferentes contextos dos pacientes que procuram tratamento ortodôntico. É fundamental o conhecimento dos mecanismos de ação dos diferentes fármacos e as consequências no tratamento ortodôntico. Para tal, deve ser feita uma história clínica rigorosa para que o ortodontista saiba e comunique ao paciente as expectativas reais do tratamento. São vários os estudos usando animais e, em menor número estudos em humanos, que permitem o conhecimento da influência dos fármacos no movimento dentário.

**Palavras-Chaves:** fármacos, ortodontia, movimento dentário, reabsorção óssea





## **Abstract**

Recently, the demand for orthodontic treatments has greatly increased in patients of all ages due to a high interest in personal improvement of aesthetics or anatomical problems. Dental movement caused by orthodontic treatment develops different biological triggers stimulated by the force that is used. During late years, a huge technological development allowed us to obtain knowledge about the effect of dental movement at molecular level and its impact on periodontal ligament and bone.

Certain drugs prescribed to relieve and control the discomfort caused by the force applied in the tooth can interfere with bone absorption processes. This phenomenon can lead to a higher or lower bone resorption and, consequently, affect the dental movement. Nevertheless, many patients undergoing medical treatments caused by acute or chronic pathologies are obliged to use drugs prescription daily.

The dentist should be prepared to deal with the different patients seeking orthodontic treatments. It is vital being aware of the different drugs action mechanism and the consequences that can result from the orthodontic treatment. To achieve this goal, a rigorous and thorough clinical history should be done in order for the orthodontic dentist know and explain the patient the real treatment expectations. Several animal studies and a few in humans, allow the knowledge about the influence of different drugs in dental movement.

**Keywords:** tooth movement, orthodontics, drugs, bone resorption



## Índice

|          |                                                                                           |    |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.       | Introdução .....                                                                          | 13 |
| II.      | Farmacologia no movimento dentário durante o tratamento ortodôntico .....                 | 17 |
| 1.       | Fisiologia dos tecidos periodontais .....                                                 | 17 |
| 1.1.     | Gengiva.....                                                                              | 18 |
| 1.2.     | Ligamento periodontal.....                                                                | 20 |
| 1.3.     | Cemento.....                                                                              | 20 |
| 1.4.     | Osso Alveolar .....                                                                       | 21 |
| 2.       | Tratamento ortodôntico .....                                                              | 22 |
| 2.1.     | Tipos de Movimento Dentário.....                                                          | 22 |
| 2.1.1.   | Teoria da Eletricidade Biológica .....                                                    | 26 |
| 2.1.2.   | Teoria da Pressão-Tensão no Ligamento Periodontal .....                                   | 26 |
| 3.       | Fármacos que interferem no movimento dentário .....                                       | 28 |
| 3.1.     | Fármacos que aceleram o movimento dentário .....                                          | 28 |
| 3.1.1.   | Prostaglandinas .....                                                                     | 28 |
| 3.1.2.   | Paracetamol .....                                                                         | 29 |
| 3.1.3.   | Glicocorticoides.....                                                                     | 31 |
| 3.1.4.   | Hormonas Tiroideias .....                                                                 | 32 |
| 3.1.5.   | Hormona Paratiróideia.....                                                                | 33 |
| 3.1.6.   | Vitamina D .....                                                                          | 34 |
| 3.1.7.   | Relaxina .....                                                                            | 35 |
| 3.1.8.   | Fluoretos .....                                                                           | 36 |
| 3.1.9.   | Imunossupressores.....                                                                    | 37 |
| 3.2.     | Fármacos que inibem o movimento dentário .....                                            | 38 |
| 3.2.1.   | Anti-inflamatórios não esteroides.....                                                    | 38 |
| 3.2.1.1. | Inibidor com ligeira seletividade para a COX-1.....                                       | 38 |
| 3.2.1.2. | Inibidores seletivos da COX-2 .....                                                       | 39 |
| 3.2.1.3. | Inibidores das COX-1 e COX-2 .....                                                        | 40 |
| 3.2.2.   | Bisfosfonatos .....                                                                       | 40 |
| 3.2.3.   | Estrogénio .....                                                                          | 42 |
| 3.3.     | Fármacos com efeitos na cavidade oral que podem influenciar o tratamento ortodôntico..... | 43 |
| 3.3.1.   | Anti-convulsionantes .....                                                                | 43 |

|        |                   |    |
|--------|-------------------|----|
| 3.3.2. | Álcool .....      | 44 |
| III.   | Conclusão .....   | 47 |
| IV.    | Bibliografia..... | 49 |

## **Índice de Figuras**

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Tecidos Periodontais .....                                | 17 |
| Figura 2 - Identificação das três partes da gengiva .....            | 18 |
| Figura 3- Deslocamento do dente aquando da aplicação de forças ..... | 25 |



## **Índice de Tabelas**

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1- Influência dos fármacos no movimento dentário durante o tratamento ortodôntico..... | 45 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|





## Lista de Siglas

|               |                                                      |
|---------------|------------------------------------------------------|
| $\mu\text{L}$ | Microlitros                                          |
| $\mu\text{m}$ | Micrograma                                           |
| 1,25-DHCC     | 1,25 diidroxicolecalciferol                          |
| AINÉ          | Anti-inflamatório não esteroide                      |
| COX           | Ciclooxigenase                                       |
| g             | Gramas                                               |
| IL            | Interleucina                                         |
| Kg            | Quilograma                                           |
| M-CFS         | Fator estimulador de colónias de macrófagos          |
| mg            | Miligramas                                           |
| mm            | Milímetros                                           |
| MMP           | Metaloproteinase                                     |
| PGE           | Prostaglandina                                       |
| ppm           | Partes por milhão                                    |
| PTH           | Hormona paratiróide                                  |
| RANKL         | Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B |
| T3            | Triiodotironina                                      |
| T4            | Tiroxina                                             |
| TNF           | Fator de crescimento tumoral                         |



## I. INTRODUÇÃO

O tratamento ortodôntico não é uma preocupação atual. Desde 1000 a. C. que as pessoas pretendem corrigir o sorriso devido a várias razões: dentes irregulares, dentes protrusivos, falta de espaço na arcada dentária para o correto posicionamento dos dentes, entre outros. Com o progresso das técnicas na área da medicina dentária, foram ao longo dos séculos desenvolvidos aparelhos que ajudavam na “regulação” dos dentes. Em 1850 foi publicado o primeiro texto por Norman Kingsley. Foi este autor o grande impulsionador da ortodontia, sendo o primeiro a usar uma força extra oral para corrigir casos de protrusão dentária. Mas numa era em que a preocupação com cuidados orais era inexistente, pouco ou nenhum significado tinham as relações oclusais (Proffit, Fields, & Sarver, 2013).

Foi no final de 1890 que Edward H. Angle ficou conhecido por ser o pioneiro a desenvolver conceitos de oclusão de dentição. O principal campo de atividade do autor foi a prostodontia, mas com a pesquisa e conhecimentos que foi adquirindo ao longo da carreira, viu que a correção das maloclusões eram o caminho mais razoável para obter normooclusões e assim nasceu a ortodontia. Angle, por seu lado, ficou conhecido por ser o pai da ortodontia moderna (Proffit et al., 2013).

Atualmente, conforme o *American Board of Orthodontics*, “ortodontia corresponde a uma área específica da medicina dentária com a responsabilidade do estudo e supervisão do crescimento e desenvolvimento da dentição e da sua relação com restantes estruturas anatómicas, do nascimento à maturidade dentária requerendo o reposicionamento dentário por meios mecânicos ou funcionais, para estabelecer uma oclusão normal e melhoria dos contornos faciais” (Singh, 2009).

A procura de tratamento ortodôntico tem vindo a aumentar, assim como as expectativas dos pacientes. As principais razões que levam as pessoas a procurar tratamento ortodôntico são (Proffit et al., 2013; Roberts-Harry & Sandy, 2003; Shaw, Addy, Dummer, Ray, & Frude, 1986; Turpin, 2007):

- Estética: a vontade de melhorar a aparência dentária e/ou facial, para os que os indivíduos se sintam mais integrados na sociedade onde vivem, seguindo o culto da beleza, podendo ter um impacto psicossocial benéfico para aumentar a autoestima;

- Problemas de desenvolvimento: pacientes que querem e procuram corrigir alterações do desenvolvimento e função considerados normais;
- Dificuldades funcionais e função mandibular: a função pode ser prejudicada devido a más oclusões graves, porque criam maiores dificuldades como respirar, morder, mastigar, engolir e falar;
- Complicações na dentição decídua: estão relacionadas, na maioria com traumas ou doenças;
- Possibilitar a realização de outros tratamentos dentários: pode-se dar o caso de necessidade de correção ortodôntica para a realização de outros tratamentos na área da medicina dentária como tratamentos periodontais (apinhamento dentário), protéticos e restauradores, para haver melhores ou mais rápidos resultados.

Os adultos têm procurado, cada vez mais, tratamentos de correção ortodôntica devido ao grande desenvolvimento das técnicas e métodos mais adaptados às exigências de cada paciente. Todos estes aspetos tornam o tratamento ortodôntico socialmente aceite (Bhattarai & Shrestha, 2011; Proffit et al., 2013).

Uma vez que os pacientes a fazer tratamento ortodôntico podem estar a fazer terapêutica com diversos medicamentos e que, por outro lado, o próprio tratamento ortodôntico pode desencadear alguma dor, obrigando a prescrição de um analgésico para o alívio desta situação, é fundamental que o médico dentista conheça toda a medicação do doente e os possíveis efeitos desta no movimento ortodôntico. Assim, é de extrema importância que o médico dentista questione o paciente sobre a sua medicação (Batmaraj & Umashankar, 2014). O médico dentista deve, pois, fazer uma história clínica precisa e cuidadosa de cada paciente, com o objetivo de estar preparado para saber se o paciente pode ou não ser submetido a tratamento ortodôntico, de modo a que este decorra com sucesso. Para isso tem de ter conhecimentos de farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos atualmente no mercado, e se estes influenciam positivamente ou negativamente o movimento dentário durante o tratamento ortodôntico.

Normalmente os efeitos da medicação que atuam na cavidade oral podem ser divididos em duas categorias: os que podem afetar a fisiologia óssea em termos de densidade, mineralização, turnover ou diferenciação osteoclástica ou os que estão relacionados com problemas induzidos pela administração dos fármacos com hiperplasia gengival ou

reabsorção radicular externa (Bartzela, Türp, Motschall, & Maltha, 2009; Diravidamani, Sivalingam, & Agarwal, 2012).

Esta dissertação procura descrever os mecanismos pelos quais os fármacos influenciam o movimento dentário, o seu modo de ação e quais as principais consequências no tratamento ortodôntico. Os grupos de fármacos estudados serão as prostaglandinas, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides, glucocorticoides, bifosfonatos, hormonas tiroideias, hormonas paratiróideias, vitamina D, estrogénio, anti-convulsivantes, fluoretos e álcool.

Para tal foi efetuada uma revisão bibliográfica, recorrendo à base de dados Pubmed. As palavras chave usadas no Pubmed foram “orthodontics”, “drugs”, “dentistry”, “tooth movement” e “bone resorption”. Os artigos estavam na língua inglesa e estavam aplicados os filtros “Humans” e “Animals”.



## II. FARMACOLOGIA NO MOVIMENTO DENTÁRIO DURANTE O TRATAMENTO ORTODÔNTICO

Um conhecimento da biologia estrutural normal dos tecidos periodontais e da sua dinâmica é indispensável para compreender todas as alterações patobiológicas, pois estas são alterações das estruturas normais ou do equilíbrio funcional (Wolf, 2005).

### 1. FISIOLOGIA DOS TECIDOS PERIODONTAIS

Um periodonto saudável proporciona um suporte perfeito para a função adequada dos dentes. É composto por quatro constituintes principais: gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar conforme a figura 1. Apesar de cada um destes tecidos apresentar localização, arquitetura tecidual, composição celular e bioquímica distintas, todos eles apresentam funções conjuntas (Lindhe, Lang, Berglundh, Giannobile, & Sanz, 2015).

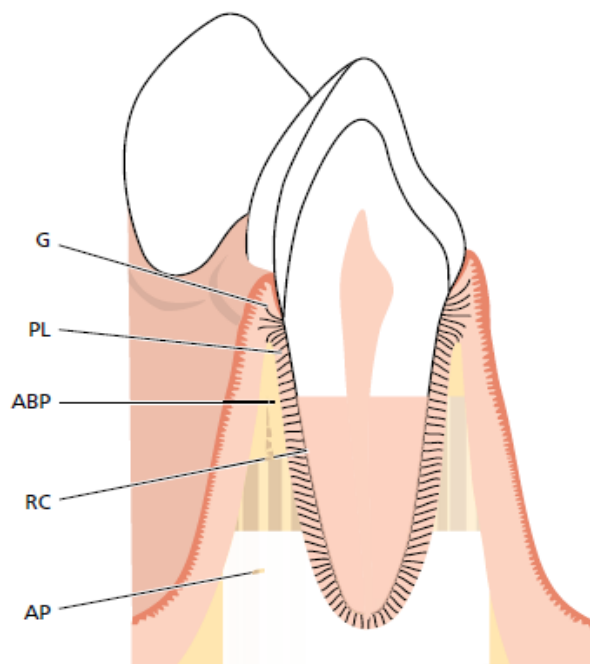


Figura 1 – Tecidos Periodontais: G- Gengiva; PL - Ligamento Periodontal; ABS - Osso Alveolar; RC - Cimento; AP - Processo Alveolar (adaptado de Lindhe & Lang, 2005)

O periodonto modifica-se com a idade por sofrer alterações morfológicas relacionadas com alterações funcionais e mudanças na cavidade oral (Lindhe et al., 2015).

## **1.1. Gengiva**

A gengiva, porção da mucosa mastigatória, em condições de saúde periodontal, recobre o osso alveolar e a raiz dos dentes até à junção amelocimentaria (Bartold, Walsh, & Narayanan, 2000).

A gengiva é dividida em dois tipos: a cor de rosa, mais coronal, de contorno festoneado e que termina na margem gengiva livre e a gengiva avermelhada mais escura, mais apical, que é uma continuação da mucosa alveolar. Ambas encontram-se separadas pela junção ou linha mucogengival (Lindhe et al., 2015).

A nível macroscópico é constituída por três partes: gengiva livre, gengiva interdentária e gengiva aderida descrito na figura 2. A gengiva livre, de cor rosa, tem uma superfície opaca e consistência firme e está presente a vestibular e palatino/lingual dos dentes (Bartold et al., 2000; Lindhe et al., 2015).

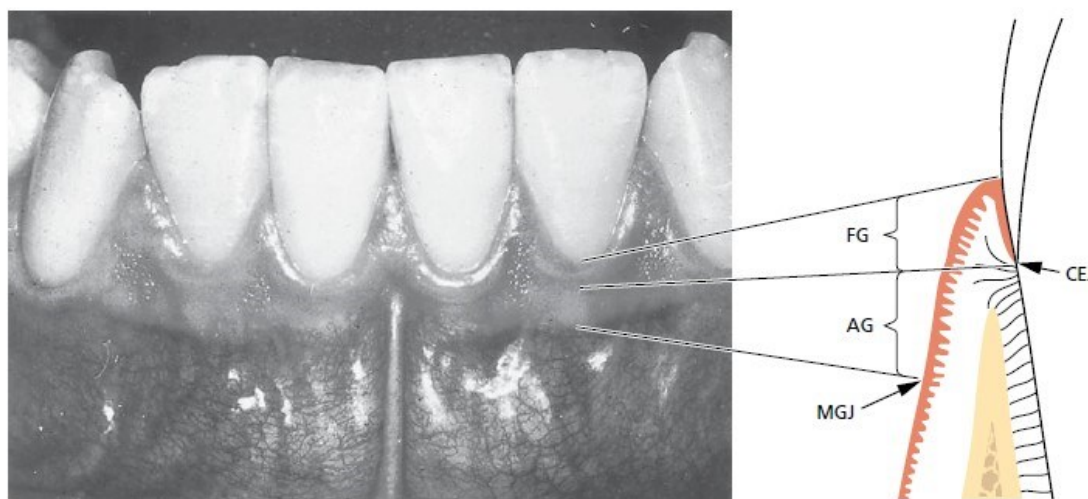


Figura 2 - Identificação das três partes da gengiva: FG – Gengiva Livre; AG – Gengiva Aderida; MGJ – Linha Mucogengival; CEJ – Junção Cimento-Esmalte (adaptado de Lindhe & Lang, 2015)

Relativamente à morfologia, a gengiva interdentária ou papila interdentária depende da relação do contato dos dentes, a largura das coroas e a junção cimento-esmalte: na parte



anterior a papila interdentária tem forma piramidal e na parte posterior é plana (Lindhe et al., 2015).

Quanto à gengiva aderida apresenta-se como sendo um tecido que se estende até à junção mucogengival, em continuação com a mucosa alveolar, apresentando cor rosa, textura firme e depressões, “*stippling*”, conferindo-lhe um aspeto de casca de laranja. A gengiva encontra-se fortemente aderida ao osso alveolar subjacente e cemento por fibras do tecido conjuntivo (Newman, Takei, Klokkevold, & Carranza, 2014).

Microscopicamente é possível distinguir o tecido que forma a gengiva em epitélio estratificado (particularmente oral e o de união) e uma lâmina própria, de onde fazem parte as fibras supra-alveolares, vasos e nervos (Wolf, 2005). Enquanto o epitélio oral se relaciona com a cavidade oral, o epitélio do sulco encontra-se voltado para o dente, não contactando com o mesmo diretamente, mas sim a partir do epitélio de união (Lindhe et al., 2015).

O epitélio de união, assim como o epitélio do sulco e o oral, encontra-se em contínua renovação devido à divisão celular na camada basal, onde as células migram para a base do sulco gengival e são eliminadas (Lindhe et al., 2015).

O maior componente tecidual é o tecido conjuntivo (lâmina própria), cujos principais integrantes são as fibras de colagénio, representando cerca de 55-60% do volume total. Também existem fibroblastos (5%), vasos e nervos (35%), que estão envolvidos numa superfície amorfa (matriz). Junqueira e Carneiro, nos seus estudos histológicos, encontraram, ainda, macrófagos, linfócitos e monócitos (Junqueira, L. C., & Carneiro, 2008; Lindhe et al., 2015).

Os fibroblastos são as células em maior número do tecido conjuntivo. Relacionam-se com a produção de vários tipos de fibras que constituem o tecido conjuntivo e têm uma ação importante na síntese da matriz do tecido. As fibras produzidas pelos fibroblastos são: fibras de colagénio, fibras reticulares, fibras oxitalânicas e fibras elásticas (Lindhe et al., 2015).

## **1.2 Ligamento periodontal**

O ligamento periodontal é um tecido conetivo, especializado, localizado entre o cemento que recobre o a raiz do dente e o osso alveolar. O ligamento tem várias fibras orientadas em vários sentidos e é vascular. Rico em elementos celulares como fibroblastos, osteoblastos e cementoblastos é, também, no ligamento que se encontra a parte sensorial do sistema mastigatório. É responsável pela hemóstase e repara a destruição tecidual causada pela doença periodontal ou trauma mecânico (Gronthos, Mrozik, Shi, & Bartold, 2006; Lekic, Rojas, Birek, Tenenbaum, & McCulloch, 2001; Miletich & Sharpe, 2004).

Modificações morfológicas de ligamento periodontal podem ser previstas depois de aplicações de forças nos dentes de mamíferos. As forças aplicadas vão ser distribuídas ao osso alveolar pelo ligamento periodontal dependendo da direção, frequência, duração e intensidade da força. Quando é empregue uma força num dente onde não existe ligamento periodontal, a remodelação óssea vai ser deficiente (Lindhe et al., 2015).

Portanto, o ligamento periodontal tem duas funções principais imprescindíveis para o sucesso do movimento dentário: transferir a força ao osso e ser intermediário da remodelação óssea dentro do alvéolo (Beertsen, McCulloch, & Sodek, 1997).

São conhecidos quatro grupos de fibras do ligamento periodontal responsáveis pela união do dente ao osso: fibras da crista alveolar, fibras oblíquas, fibras horizontais e fibras aplicais (Lindhe et al., 2015).

## **1.3 Cimento**

O cimento, tecido avascular mineralizado, recobre toda a superfície radicular do dente. Como se situa entre o ligamento periodontal e a dentina, além de fazer parte da anatomia do próprio dente está integrado no suporte do dente, ou seja, no periodonto. Uma das características do cimento é fazer a ancoragem das fibras de colagénio do ligamento periodontal à superfície do dente. Também tem função de reparação onde desempenha um papel essencial na manutenção da relação oclusal e proteger a integridade da raiz dentária (Gonçalves et al., 2005).

Foram descritos quatro tipos de cimento: o cimento afibrilhar acelular (principalmente na parte cervical do esmalte), o cimento acelular de fibras extrínsecas (na parte coronal e média da raiz, contem fibras de Sharpey e tem papel importante de suporte), o cimento celular estratificado misto (na parte apical da raiz, furcas e contem fibras extrínsecas e intrínsecas) e o cimento celular de fibras intrínsecas (encontrado em casos de reabsorção radicular) (Lindhe et al., 2015).

## **1.4 Osso Alveolar**

O osso alveolar organiza-se como uma extensão do osso basal da maxila e da mandíbula. O seu desenvolvimento está dependente da erupção dos dentes, tendo na sua constituição células do folículo dentário – as quais produzem o osso alveolar propriamente dito – e células independentes do folículo dentário – que produzem o osso alveolar. O cimento, o ligamento periodontal e o osso alveolar integram o aparelho de inserção dos dentes, onde a função mais importante é a repartição das forças produzidas pela mastigação e por os contactos dentários (Hassell, 1993; Lindhe et al., 2015).

Osso alveolar saudável é um elemento fundamental de uma dentição impecável servindo como suporte fundamental dos dentes. Não é igual em todas as pessoas e com o avançar da idade tende a ficar mais denso. Existe uma parede óssea perto da gengiva e na parte média do dente. Na parte junto ao ápex do dente encontra-se osso medular. A formação de novo osso depende da estrutura lamelar onde os responsáveis pelo processo são os osteócitos incorporados no osso. Osso mais antigo ou osso que está a sofrer força devido a movimento é reabsorvido por osteoclastos. Considerado uma estrutura dinâmica, o osso alveolar está constantemente a ser remodelado ajustando-se às necessidades funcionais de cada pessoa (Hull et al., 2002; Meikle, 2002; Reitan, 1964; Roberts, 2012).

## 2. TRATAMENTO ORTODÔNTICO

Foi em 1939 que surgiu a palavra ortodontia por Le Foulon. De origem grega, “orthos”, significa estar alinhado ou ordenado e “odontos” significa dentes. A Ortodontia é definida pela American Association of Orthodontics como a “área da medicina dentária relacionada com a supervisão, planeamento e correção das estruturas dentofaciais em crescimento ou maduras, incluindo as condições que requerem movimentação dos dentes ou a correção de más-relações e má-formações das suas estruturas envolventes, bem como o ajuste das relações entre os próprios dentes e os ossos da face através da aplicação de forças e/ou estimulação e redireccionamento das forças funcionais dentro do complexo craniofacial.” (Olsen, 1994).

Segundo Proffit et al, o tratamento ortodôntico tem como fundamento o movimento dentário aquando da aplicação de uma força prolongada num dente, produzindo remodelação óssea em volta do ou dos dentes resultando, consequentemente, em movimento. No fundo, de modo simples, o dente movimenta-se levando consigo o conjunto dos tecidos de sustentação periodontais. A resposta biológica ao tratamento ortodôntico baseia-se na resposta do ligamento periodontal incluindo, também, as áreas distantes de crescimento da dentição (Proffit et al., 2013).

### 2.1. Tipos de Movimento Dentário

Existem dois tipos de movimento dentário: o movimento dentário fisiológico e o movimento dentário ortodôntico (induzido). O fisiológico relaciona-se com o movimento que, de forma natural, o dente executa com o intuito de alcançar a posição funcional na arcada dentária. O movimento ortodôntico, por outro lado, é realizado por forças de fonte externa, direcionadas de maneira e força controladas de forma a produzir movimento dentário. Nos dois tipos de movimento existe resposta do ligamento periodontal, mais precisamente entre as células e a matriz extracelular, levando a respostas de modelagem e remodelação do osso alveolar, que tem consequências na alteração espacial do dente, quando inserido dentro do processo alveolar (Lindhe et al., 2015).

Para haver movimento dentário durante o tratamento ortodôntico, têm de ser aplicadas forças mecânicas nos dentes. Estas forças vão produzir um fluxo de movimento do ligamento periodontal a nível espacial e distorção dos componentes do ligamento (células, matriz extracelular e nervos), libertando diversos mediadores químicos (neurotransmissores, citocinas, fatores de crescimento, metabólitos do ácido araquidónico, etc) que vão iniciar a remodelação óssea (Krishnan & Davidovitch, 2006).

Após a colocação de aparelho ortodôntico, os principais sintomas são o incómodo e dor, principalmente durante a fase de inflamação aguda nos primeiros dias após a colocação. A dor deve-se ao extravasamento do fluido crevicular, aquando do movimento do dente na zona onde a força está a ser aplicada, e à libertação de mediadores químicos. Aproximadamente dois dias após a colocação verifica-se uma diminuição dos mediadores e da inflamação aguda, passando a existir inflamação crónica até à próxima consulta onde são colocadas novas forças sobre os dentes (Krishnan & Davidovitch, 2006; Roberts-Harry & Sandy, 2003).

Estes mediadores químicos vão ser o impulso da intercomunicação celular. As células só vão desempenhar a sua função mediante a libertação destas substâncias, que por sua vez vão interagir com os recetores da membrana de outra célula, transmitindo a sua mensagem. Quando em equilíbrio iónico, a célula liberta quantidades normais de mediadores químicos e quando a célula se encontra sob compressão mecânica ou numa hiperfunção, há uma libertação aumentada destes mediadores (Ramos, Furquim, & Consolaro, 2005).

A reação inflamatória local, desencadeada pela força no dente, leva à acumulação de iões cálcio dentro das células, promovendo a ativação das enzimas fosfolipases que, ao atuarem nos fosfolípidos da membrana celular, levam à libertação de ácido araquidónico. As moléculas de ácido araquidónico sofrem, então, ação das cicloxigenases e lipoxigenases (presentes no citosol), e geram prostaglandinas e leucotrienos, respetivamente (Takano-Yamamoto, Kawakami, Kobayashi, Yamashiro, & Sakuda, 1992).

Quando as células do periodonto (fibroblastos, osteoblastos e células endoteliais) sofrem algum *stress* – por exemplo, pressão aplicada pelo aparelho ortodôntico –, vão

libertar citocinas, fatores de crescimento e receptores de citocinas. Osteoblastos expressam interleucina-1b (IL-1b), IL-6, IL-11, fator de necrose tumoral-alfa (TNF-a) e os respectivos receptores para compensar o *stress*. A IL-1b parece ter um efeito autócrino e induz a ação dos osteoblastos que promovem a atividade dos osteoclastos. A IL-6 relaciona-se com o recrutamento e diferenciação dos osteoclastos. O TNF-a estimula a diferenciação de precursores de osteoclastos em osteoclastos maduros, na presença de fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) (glicoproteína produzida pelos fibroblastos e pelas células endoteliais em resposta aos fatores de crescimento e citocinas). A IL-11 aumenta a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), molécula chave para os precursores de osteoclastos sofrerem diferenciação. Em áreas de tensão, os fatores de crescimento e citocinas, produzidos pelas células do ligamento periodontal podem induzir apoptose dos osteoclastos e produzir novo tipo de osso (Koyama et al., 2008; Takano-Yamamoto et al., 1992).

Além destes mecanismos, quando existe uma força compressiva há aumento do nível de metaloproteinases na matriz extracelular, produzidas pelos fibroblastos ativados. As metaloproteinases-1 (MMP-1) e MMP2-8 vão ter como função a destruição das fibras de colagénio e as MMP-9 e MMP-2 vão eliminar o colagénio degradado, para permitir o movimento dentário. A degradação de colagénio é iniciada pela ativação dos osteoclastos, migração dos mesmos e adesão ao osso (Kouskoura, Katsaros, & von Gunten, 2017; Takano-Yamamoto et al., 1992).

Ainda existe outra classe de moléculas que são expressas quando há aplicação de uma força (compressão ou tensão) sobre o dente, as quimiocinas. São citocinas especializadas nos processos inflamatórios do movimento dentário. Vão realizar um papel mediador na quimiotaxia dos leucócitos e levar à diferenciação celular. No ligamento periodontal, o ligando da quimiocina 2 e o receptor da quimiocina 2 vão ter um papel para mediar a atração de precursores de osteoclastos nos locais onde está a ser aplicada a força ortodôntica e consequentemente induzir a diferenciação final dos osteoclastos, possivelmente envolvendo a ação da RANKL (Gameiro et al., 2008; Kouskoura et al., 2017).

Desta forma, a remodelação óssea depende de células recetoras (recebem o estímulo mecânico como tensão e força), que vão criar uma resposta celular. Por outro lado, as

células efetoras são responsáveis por iniciar a remodelação óssea, onde os principais intervenientes são os osteoblastos e osteoclastos (Guyton, A.C. & Hall, 2006).

Prevê-se, deste modo, a sequência de eventos, conforme indicado na figura 3 (Lucas, 2016):

1. Aplicação da força sobre os dentes que dá início ao tratamento;
2. Aumento da tensão e pressão nas zonas adjacentes do dente, com extravasamento do fluido crevicular;
3. Transmissão das forças mecânicas das células que estão sob tensão, libertando células específicas;
4. Adesão dos leucócitos a células do endotélio;
5. Extravasamento do plasma dos vasos na zona de tensão;
6. Os leucócitos migram para o espaço extravascular;
7. Síntese e libertação de mediadores;
8. Os sinais libertados interagem com as diferentes células adjacentes ao dente;
9. Início da remodelação óssea.

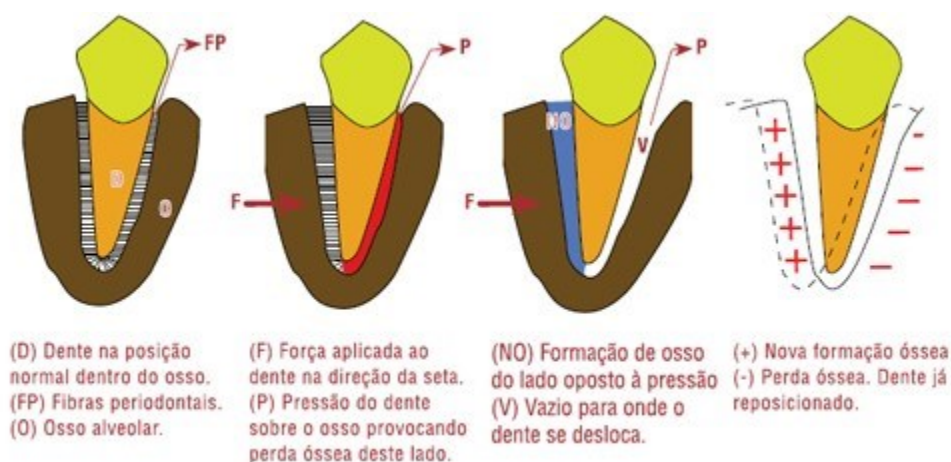


Figura 3- Deslocamento do dente aquando da aplicação de forças (adaptado de Scervino, 2012)

Atualmente são aceites duas teorias relacionadas com o movimento dentário ortodôntico: a teoria da eletricidade biológica e a teoria da pressão tensão no ligamento periodontal (Proffit et al., 2013).

### *2.1.1. Teoria da Eletricidade Biológica*

Conforme Shapiro et al, quando uma força de determinada magnitude é direcionada ao osso, deformando-o, produzem-se cargas piezoelétricas que variam diretamente com a magnitude da força. As cargas vão incitar correntes que fluem pelo tecido ósseo e que podem levar ao movimento dos dentes pelo impulso dado pelos osteoclastos e osteoblastos. Contudo, estas correntes só podem ser geradas durante a aplicação e libertação de uma força induzida, o que exclui tratamentos ortodônticos de forças continuadas. Acredita-se que a indução de cargas piezoelétricas pela aplicação de pulsos de força nos dentes, pode acelerar a resposta osteogénica (Shapiro, Roeber, & Klempner, 1979).

Nesta teoria, assim que se dá a aplicação da força, existe uma rápida movimentação de eletrões, pelo contrário, uma vez removido o estímulo dá-se o cessar do movimento, o que não deveria acontecer. Além desta particularidade, após a remoção da força, há um estímulo na direção oposta. Concluindo, esta teoria defende que o metabolismo ósseo é regulado pelos potenciais elétricos (Krishnan & Davidovitch, 2006).

### *2.1.2. Teoria da Pressão-Tensão no Ligamento Periodontal*

Sendo considerada por muitos a teoria clássica do movimento dentário, esta teoria depende de sinais químicos, estímulos, para a diferenciação celular (Krishnan & Davidovitch, 2006; Proffit et al., 2013).

Esta teoria explica que é necessário existir compressão mecânica dos tecidos, potenciando mudanças no fluxo sanguíneo, para que haja remodelação óssea e, consequentemente, movimento dentário. São enumeradas duas zonas: a zona que recebe a pressão onde há atividade osteoclástica (processos de reabsorção óssea) e a zona oposta, onde a força que irá ser sentida é a de pressão, onde vai ocorrer atividade



osteoblástica (aposição óssea). Ao existir uma força prolongada sobre um dente, ao longo do tempo, vai haver movimentação do mesmo dentro do ligamento periodontal e libertação de mediadores químicos, como descritos anteriormente. Como é no ligamento periodontal que estão todas as células envolvidas no processo do movimento dentário, é na zona de pressão que se induz a formação dos osteoclastos e na zona de tensão que se diferenciam os osteoblastos (Krishnan & Davidovitch, 2006; Proffit et al., 2013).

Há três estágios principais durante o processo do movimento dentário: compressão inicial dos tecidos e alteração do fluxo em relação à pressão, formação e/ou libertação de mensageiros químicos e ativação das células (Proffit et al., 2013).

### 3. FÁRMACOS QUE INTERFEREM NO MOVIMENTO DENTÁRIO

Durante o tratamento ortodôntico são aplicadas forças nos dentes que promovem o movimento dentário através da remodelação do osso alveolar, onde estão envolvidos vários mecanismos bioquímicos (d'Apuzzo et al., 2013; Ren & Vissink, 2008; Zainal Ariffin, Yamamoto, Zainol Abidin, & Megat Abdul Wahab, Rohaya, 2011). Os agentes farmacológicos têm a capacidade de interferir com os processos bioquímicos que promovem a movimentação dentária e, logo, com o tratamento ortodôntico. Como resultado, existe a possibilidade de acelerar ou inibir o movimento dentário nas áreas de principal necessidade (diastemas) e manter o dente na área desejada (ancoragem ou garantir a estabilidade do dente durante o período de retenção inicial), o que tem resultado num aumento de interesse e investigação (Yamasaki, Shibata, & Fukuhara, 1982).

Nas últimas décadas um grande número de fármacos tem sido explorado com o objetivo de identificar aqueles que podem ter efeitos benéficos para a melhoria do tratamento ortodôntico. Evidência experimental, grande parte *in vitro* e estudos em animais, têm sido as principais formas de estudo assim como alguns casos clínicos (mas em bastante menor número) (Kouskoura et al., 2017).

#### **3.1. Fármacos que aceleram o movimento dentário**

##### *3.1.1. Prostaglandinas*

As prostaglandinas são mensageiros químicos que pertencem à família dos eicosanóides. Tendo como principal função a regulação da síntese do monofosfato cíclico de adenosina em vários tecidos, com diversas ações fisiológicas, possuem também, um papel importante na reabsorção óssea. Em 1973, Goldhader et al, verificaram que há um aumento de prostaglandinas nas doenças periodontais (Batmaraj & Umashankar, 2014; Goldhaber, Rabadjija, Beyer, & Kornhauser, 1973).

Yamasaki et al foram os pioneiros a introduzir o uso de prostaglandinas no controlo do movimento dentário durante o tratamento ortodôntico. A primeira tentativa foi em 1982, onde usaram macacos para ver o efeito da administração de prostaglandinas durante o tratamento ortodôntico, e os efeitos adversos nos tecidos periodontais. Concluíram que a administração local de prostaglandina 1 (PGE1) e prostaglandina 2 (PGE2) no rebordo gengival, numa localização a distal dos caninos, tinha o dobro do movimento em relação ao canino contra lateral, não havendo sinais de efeitos adversos na gengiva (Batmaraj & Umashankar, 2014; Yamasaki et al., 1982).

Mais tarde, desta vez em humanos, Yamazaki focou-se na administração de PGE1 durante o tratamento ortodôntico, onde foi administrado PGE1 na mucosa lingual, na região dos pré-molares, onde um quadrante recebeu PGE1 e outro recebeu placebo. Os pré-molares viriam a ser extraídos mais tarde. O resultado foi o mesmo do estudo anterior: o movimento do lado da colocação das PGE1 foi o dobro do que do quadrante que não recebeu nenhum tipo de administração (Yamasaki et al., 1984).

Também interessado no efeito das prostaglandinas, Spielmann et al, em 1989, verificou, depois de administrar em humanos uma dose de 10 g sob a forma de injeções locais, um aumento significativo do movimento dos pré-molares superiores no sentido do palato (Batmaraj & Umashankar, 2014).

Em 1996, Bhalajhi and Shetty conduziram um estudo sobre o efeito da administração exógena de PGE2 em coelhos jovens. Os resultados demonstraram que houve um aumento do movimento ortodôntico clinicamente e, microscopicamente, verificou-se um aumento do número de osteoclastos e da reabsorção óssea, quando colocado em doses mais concentradas. Viram ainda que a administração sistémica era mais benéfica do que a tópica. A única desvantagem deste procedimento foi a alta dose administrada de prostaglandinas, uma vez que estas são metabolizadas rapidamente nos pulmões (Muhamad, Nezar, Peter, 2014; Kakadiya, Tandon, Bhardwaj, & Chandra, 2014).

### *3.1.2. Paracetamol*

Paracetamol é um fraco inibidor de prostaglandinas, ou seja, é um inibidor pouco eficaz das cicloxigenases-1 (COX 1) e cicloxigenase-2 (COX 2) e é um dos analgésicos e

antipiréticos mais usados do mercado, muitas vezes combinado com outros fármacos (A. Muhamad, W. Nezar, P. Peter, 2014; Graham & Scott, 2013; Kakadiya et al., 2014). Por ter um baixo poder anti-inflamatório, o paracetamol não é considerado, por muitos, um anti-inflamatório não esteroide (Muhamad, Nezar, Peter, 2014).

Após o início do tratamento ortodôntico é normal que o paciente sinta dor, pelo que muitas vezes torna-se necessário prescrever analgésicos, nomeadamente o paracetamol (Ramos et al., 2005).

O paracetamol foi testado num grupo de porquinhos da índia machos, onde foi administrado a cada 12 horas, em doses de 200 miligramas (mg)/ quilograma (kg), em conjunto com aplicação de forças nos incisivos centrais. Confirmaram que o paracetamol tem um papel inibitório nas prostaglandinas a nível o ligamento periodontal, mas comparando o movimento dentário com o movimento do grupo de controlo não se registaram diferenças (Kehoe, Cohen, Zarrinnia, & Cowan, 1996).

Num estudo feito em coelhos, em 1997 por Roche JJ et al, foram divididos dois grupos: o grupo experimental de sete coelhos recebeu 1000 mg/dia de paracetamol e o grupo de controlo, também de sete coelhos, recebeu água, todos do mesmo sexo e peso. Concluindo-se que o paracetamol não afetava o movimento dentário no tratamento ortodôntico pois não houve nenhuma diferença significativa no movimento dentário entre os dois grupos (Roche, Cisneros, & Acs, 1997).

Em 2012, Hammad et al., usaram 40 ratos com 12 semanas de vida e pesos controlados entre 230 g e 250 g e dividiram-nos em 4 grupos experimentais 10 ratos. O grupo A ficou como grupo de controlo, o grupo B recebeu 10 mg/kg/dia de celecoxib, o grupo C recebeu 3 mg/kg/dia de cetorolac e o grupo D recebeu 150 mg/Kg/dia de paracetamol. Os resultados demonstraram que o paracetamol reduzia o número de osteoclastos, vindo reforçar Kehoe et al, mas que não interferia no movimento dentário (Hammad, El-Hawary, & El-Hawary, 2012).

O paracetamol é o fármaco mais indicado no controlo do desconforto causado pelo tratamento ortodôntico (Muhamad, Nezar, Peter, 2014; Batmaraj & Umashankar, 2014; Diravidamani et al., 2012; Kakadiya et al., 2014).

### 3.1.3. *Glicocorticoides*

Os glicocorticóides (análogos de síntese dos esteroides do córtex supra-renal) são usados como anti-inflamatórios e imunossuppressores em várias patologias. Induzem a síntese de macrocortina (também conhecida como lipomodulina) que inibe a enzima fosfolipase A2, responsável pela degradação da membrana celular. Desta forma, impedem a formação de moléculas do ácido araquidônico e, conseqüentemente, também a síntese de prostaglandinas pela via das ciclooxigenases e a síntese de leucotrienos pela via das lipoxigenases por falta do precursor: ácido araquínódico (Osswald, Guimarães, & Esteves, 2001; Ramos et al., 2005).

Quanto ao efeito dos corticoides diretamente no osso, há evidência que demonstra uma direta inibição da função dos osteoblastos e, como tal, diminuição da formação de novo osso devido ao aumento da hormona da paratiroide explicado pela baixa absorção do cálcio. Os corticosteroides podem induzir o movimento dentário, mas reduzem a estabilidade e, por essa mesma razão, acabam por tornar o tratamento ortodôntico menos eficaz (Kalia, Melsen, & Verna, 2004).

Em 1992, Ascraft et al estudaram o efeito da administração de 15 mg/kg de acetato de hidrocortisona, em coelhos, onde o fármaco foi dado 4 dias antes da indução das forças ortodônticas. Viu-se que havia indução do movimento dentário nos grupos experimentais (3 a 4 vezes mais rápido) e histologicamente houve reabsorção óssea e diminuição de osso formado (Knop, Shintcovsk, Retamoso, Grégio, & Tanaka, 2012). Já Yamane et al, tiveram resultados diferentes com a avaliação in vitro de hidrocortisona depois de administrar a dose de 10 mg/kg/dia durante 7 dias, em ratos. Durante 20 horas foi gravado em vídeo o movimento do primeiro e do segundo molar, afirmando que o grupo tratado com o corticoide teve uma diminuição do movimento ortodôntico (Knop et al., 2012).

Kaleaet et al administraram 8 mg/kg/dia de metilprednisolona em ratos, em estudos paralelos e num grupo de ratos a droga foi administrada por curtos períodos de tempo e noutro grupo em longos períodos de tempo. No grupo experimental, o fármaco foi injetado quatro semanas antes do início do tratamento ortodôntico, e no outro grupo a droga foi iniciada ao mesmo tempo do tratamento ortodôntico. Os autores observaram

que o grupo onde houve aumento da velocidade do movimento dentário foi onde o fármaco foi administrado durante longos períodos de tempo (Knop et al., 2012).

Kalia, em 2004, confirmou que os corticosteroides quando administrados em situações pontuais tendem a debilitar a remodelação óssea e, quando tomados sistematicamente, intensificam o movimento dentário (Kalia et al., 2004).

### *3.1.4. Hormonas Tiroideias*

As hormonas tiroideias estão indicadas no tratamento de hipotireoidismo e, há casos em que o paciente tem que remover a tireoide, como terapia de substituição. Além de serem responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento dos vertebrados, interferem ainda no crescimento da cartilagem e promovem maturação e reabsorção do osso. No osso atuam estimulando os osteoclastos, mas tem um impacto indireto nos fatores de crescimento relacionados com o metabolismo ósseo, sendo exemplo o fator de crescimento insulino-dependente I que é produzido localmente nas células dos ossos pela ação das hormonas tiroideias (Gameiro, Pereira-Neto, Magnani, & Nouer, 2007).

A tiroxina e a calcitonina são hormonas produzidas pela glândula tireoideia (Batmaraj & Umashankar, 2014).

A principal pró-hormona libertada pela glândula tireoide é a tiroxina (T4) que é precursora da triiodotironina (T3). A triiodotironina, forma ativa da hormona, tem um papel muito relevante no metabolismo das células. A administração desta hormona conduz ao aumento da remodelação óssea e a reabsorção reduz a densidade. Este fenómeno é explicado pela aglomeração das IL-1 que são produzidas mesmo quando a hormona é administrada em baixas doses. As citocinas estimulam a formação de novos osteoclastos e também a reabsorção osteoclástica do osso. Logo é de esperar que pacientes que necessitem deste tipo de tratamento apresentem e, se encontrem em tratamento ortodôntico, demonstrem um aumento do movimento dentário (Batmaraj & Umashankar, 2014; Roodman, 1993).

Foi feito um estudo feitos em 50 ratos, divididos em cinco grupos: um grupo não recebeu qualquer tipo de tratamento, outro grupo de controlo recebeu 10 mg/kg de um placebo, e três grupos receberam o fármaco com doses de 5, 10 e 20 micrograma

( $\mu\text{g}$ )/kg/dia. Foram colocados aparelhos fixos entre o incisivo central maxilar e o primeiro molar e receberam uma força de 60 mg. Os resultados demonstraram que a administração de tiroxina influencia o movimento dentário, aumentando-o, principalmente no grupo que recebeu a dose mais alta (Shirazi, Dehpour, & Jafari, 1999).

A calcitonina é uma hormona peptídica produzida pela tiroide em resposta à hipocalcemia, segregada pelas células C da tiroide. A sua síntese é regulada pelos níveis de cálcio do plasma. Um aumento do cálcio plasmático aumenta os níveis de calcitonina e um decréscimo do cálcio plasmático decresce a libertação de calcitonina. No rim, a calcitonina inibe o cálcio no tubo proximal e a reabsorção de fosfato (Diravidamani et al., 2012; Kakadiya et al., 2014).

A calcitonina é usada no tratamento de hipercalcemia, doença de Paget e osteoporose. (da Silva, George; de Souza, Mário; Pinheiro, 2008). Nos ossos, a calcitonina inativa os osteoclastos e impede a reabsorção. Estimula também a formação de osteoblastos. Por estas razões conclui-se que tem um papel inibidor do movimento dentário pois não há estudos sobre o fármaco e a sua influência direta no movimento. Tyrovola e Spyropoulos recomendam mais estudos sobre o fármaco (Diravidamani et al., 2012; Ramos et al., 2005; Tripathi, 2016).

### 3.1.5. *Hormona Paratiróideia*

É nas glândulas paratiroides que, a hormona paratiróideia (PTH), é concebida com o objetivo de manter a concentração de cálcio. A hormona vai exercer a sua função a nível renal, onde há reabsorção do cálcio. Mas por outro lado, estimula a excreção do fosfato no osso, e pode levar a uma rápida libertação do cálcio e ter um impacto direto nos osteoblastos (afeta a atividade metabólica, transcrição génica e várias secreções de proteases) e indireto nos osteoclastos (pelo seu efeito na RANKL, proteína que desempenha um papel primordial na formação e atividade dos osteoclastos) (Carmeliet, Van Cromphaut, Daci, Maes, & Bouillon, 2003).

Durante a década de 70, alguns investigadores concluíram que as hormonas paratiróideias aceleravam o movimento dentário porque conseguiam influenciar o

turnover do osso. Com o passar do tempo e com novas investigações, como a de Soma et al, que usaram ratos com pesos semelhantes, receberam injeções subcutâneas de 10  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  de peso/dia, verificaram e confirmaram que PTH estimulava o movimento dentário, quer tomadas sistematicamente, quer por aplicação tópica. Logo, por esta razão, os médicos dentistas devem sempre ter em conta se os pacientes estão ou não a fazer medicação destas hormonas, como no caso da osteoporose (Soma, Iwamoto, Higuchi, & Kurisu, 1999). Soma et al deduziram que a hormona quando utilizada de forma tópica e continuamente apresenta perspectiva terapêutica (Soma et al., 2000, 1999).

Mais tarde, Li et al em 2013 usaram um grupo de 60 ratos divididos em dois grupos de 30, onde o grupo experimental recebeu doses de 4  $\mu\text{g}/100\text{g}$  do fármaco em injeções subcutâneas durante 12 dias. O objetivo foi mover os molares superiores direitos para mesial com aplicação de uma força. O grupo de controlo recebeu um placebo. Verificaram que o número de osteoclastos aumentou no grupo experimental em relação ao de controlo. Houve aumento do movimento dentário segundo os autores pelo aumento do turnover do osso alveolar (Li et al., 2013).

### *3.1.6. Vitamina D*

A vitamina D pode ser ingerida através da dieta ou sintetizada na pele através da exposição à radiação ultravioleta. A vitamina D tem duas formas principais: a vitamina D2 (calciferol ou ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol). Ao sofrerem hidroxilação no fígado, as vitaminas D2 e D3 originam formas mais ativas e a partir dessas formas sofrem nova hidroxilação no rim sob controlo da PTH chegando à sua forma mais ativa a 1,25 diidroxicolecalciferol (1,25-DHCC). Promovem também a absorção de cálcio e fosfato no intestino e a reabsorção nos rins (Batmaraj & Umashankar, 2014; Gameiro et al., 2007; Osswald et al., 2001).

Quando existem casos de raquitismo ou mesmo na prevenção do raquitismo metabólico e nutricional, a medicação indicada passa pela prescrição de vitamina D. É utilizada em casos de ingestão insuficiente de vitamina e no tratamento de osteoporose (da Silva, de Souza, Pinheiro, 2008).



Em 1988, Collins e Sinclair verificaram que depois de 21 dias de administração intraligamentar de vitamina D3, aumentou o número de osteoclastos e como consequência, intensificou o movimento dentário durante a retração, com forças ligeiras, em gatos (Collins & Sinclair, 1988).

Este estudo foi comprovado por Takano-Yamamoto e colegas em 1992, quando usaram ratos com 200 g e foram aplicadas bandas elásticas entre o primeiro e o segundo molar superior. O fármaco foi injetado na área do palato na submucosa na zona da furca do primeiro molar direito. No primeiro molar esquerdo foi injetada uma solução salina com placebo. A administração do fármaco levou a um aumento do número de osteoclastos e consequentemente aumento do movimento dentário (Collins & Sinclair, 1988; Takano-Yamamoto et al., 1992).

Em 2004, Kale et al. participaram num estudo com o objetivo de comparar os efeitos da administração de PGE2 e 1,25-DHCC. Usaram 37 ratos, com peso de 160 g. Foi aplicada uma força com 20 g nos incisivos maxilares de 32 animais durante 9 dias. Oito ratos formaram um grupo de controlo, 8 receberam 20 µL (microlitros) de solvente de 1,25-DHCC, 8 receberam 20 µL de 10 mol/l de 1-25 de DHCC e os últimos 8 uma única injeção de PGE2. Observaram que aplicações tópicas de vitamina provocam o movimento dentário devido ao turnover do osso induzido pela vitamina D (Kale, Kocadereli, Atila, & Aşan, 2004).

### *3.1.7. Relaxina*

Conhecida como a hormona da gravidez, a relaxina, é libertada imediatamente antes do parto com o objetivo de auxiliar o nascimento. Demonstra efeitos na regulação do tónus vascular, na osmolaridade do plasma, na angiogénese, no turnover do colagénio e na função renal. Tem influência na remodelação do tecido mole e em vários mediadores que estimulam a formação de osteoclastos (Muhamad, Nezar, Peter, 2014; Gameiro et al., 2007; Liu, Kink, Gu, Shin, & Stewart, 2005).

Em 2005, Liu et al usaram ratos jovens e administraram relaxina humana de duas maneiras: por minipumps e com injeções subcutâneas, submetendo os ratos a tratamento ortodôntico durante 14 dias. Foram feitas cefalometrias aos dias 0, 3, 5, 7, 10 e 14. Logo

no terceiro dia, conforme os exames complementares, verificou-se que existia um aumento espontâneo do movimento dentário (Liu et al., 2005).

Stewart et al injetaram relaxina nas gengivas de cães cujos incisivos laterais superiores tinham sido previamente rodados 42 graus, cerca de 30 dias antes. Os resultados foram inconclusivos, deixaram a hipótese de a clarificação das doses e das técnicas de tratamento poder levar a melhores resultados no futuro (Stewart, Sherick, Kramer, & Breining, 2005).

Mais recentemente, em 2000, Nicozis et al propuseram que a relaxina poderia ser usada como auxiliar no tratamento ortodôntico, durante ou após o movimento dentário, de maneira a tornar o tratamento mais estável, tornando a remodelação de tecido gengival no caso de extração, para paciente que já não se encontrem em fase de crescimento (expansão ortodôntica) e no caso de expansão ortognática (Diravidamani et al., 2012).

### *3.1.8. Fluoretos*

O ião fluoreto tem a particularidade de ter efeitos no metabolismo tecidular. Intensifica a massa óssea e a densidade mineral e, devido ao seu grande benefício ósseo, é usado no tratamento de doenças metabólicas do osso como a osteoporose (Muhamad, Nezar, Peter, 2014; Masella & Meister, 2006).

Durante o tratamento ortodôntico, a prescrição de fluor com a intenção de evitar o aparecimento de cáries, pode atrasar o movimento ortodôntico e assim, aumentar o tempo total do tratamento. Tem sido demonstrado que o fluoreto de sódio inibe a atividade e reduz o número de osteoclastos (Muhamad, Nezar, Peter, 2014; Masella & Meister, 2006).

A contrariar esta ideia, surgiram os resultados de Karadeniz et al. Estudaram a ingestão de grandes e pequenas concentrações de fluor em água e, como a ingestão afetava o movimento ortodôntico, em estágio iniciais do tratamento ortodôntico. A amostra abrangia 96 primeiros pré-molares superiores de 48 pacientes que necessitavam de fazer exodontia dos mesmos para sucesso do tratamento ortodôntico. As concentrações de fluor foram 0,05 partes por milhão (ppm) (baixa concentração) e 2 ppm (alta

concentração). Os pacientes foram divididos em 4 grupos: no grupo 1 foram administradas altas doses de fluor com forças mais fortes nos dentes, no grupo 2 administradas baixas concentrações de fluor e com forças mais pesadas, no grupo 3 altas concentrações de fluor com forças mais leves e no grupo 4 concentrações e forças baixas. Conforme as medições do movimento recorrendo à radiologia (2D e 3D) o movimento dentário foi maior no grupo 1 (Karadeniz et al., 2011).

### *3.1.9. Imunossupressores*

Os imunossupressores atuam reprimindo a ação dos linfócitos T, podendo causar perda óssea, chegando, por vezes, a quadros de osteoporose. Esta situação pode ocorrer, por exemplo, depois de um transplante renal, coração, fígado e pulmão (Santos, Gonçalves, Martins, & Souza, 2009).

Hoje em dia, os mais utilizados são os que interferem na síntese de citocinas (glicocorticoides, ciclosporina, tacrolimus, Sirolimus) e os que interferem na síntese de nucleótidos (azatioprina, micofenolato mofetil) (Filho & Ramalho, 1997).

Um dos efeitos adversos da ciclosporina A é a hiperplasia gengival, que traz como consequência a difícil higiene dentária e também dificulta a manutenção do tratamento ortodôntico. Portanto, o tratamento ortodôntico só deve ser iniciado depois da gengivectomia, de modo a existir uma correta higiene dentária (Diravidamani et al., 2012).

Santos et al concluíram, na sua revisão de literatura, que os imunossupressores que afetam a síntese de citocinas, inferem no metabolismo ósseo e podem aumentar o movimento ortodôntico (Santos et al., 2009).

Geralmente é aconselhado a pacientes que se encontrem no início da terapêutica com imunossupressores, que atrasem o tratamento ortodôntico, pois há menor remodelação óssea, por diminuição da absorção do cálcio intestinal e aumento da sua excreção urinária. Logo há menos absorção de cálcio, o que leva ao aumento da reabsorção óssea para manter os níveis séricos de cálcio. Assim, as consultas de ortodontia devem ser marcadas com intervalos maiores. Por outro lado, terapêutica a longo prazo pode

aumentar o movimento ortodôntico por aumentarem o metabolismo ósseo e as consultas devem ser marcadas com datas mais próximas (Santos et al., 2009).

O *follow-up* deve ser feito tanto a nível clínico como recorrendo a densitometrias periódicas para ter resultados mais satisfatórios (dos Santos, Lacerda, Gonçalves, Martins, & de Souza, 2012).

### **3.2. Fármacos que inibem o movimento dentário**

#### *3.2.1. Anti-inflamatórios não esteroides*

Os AINE encontram-se entre os fármacos mais usados no mundo. Existe disponível no mercado um grande número de AINE diferentes, mas todos têm em comum, um mecanismo de ação e efeitos semelhante (Karthi et al., 2012). Os seus efeitos antipirético, analgésico e anti-inflamatório são devidos à sua capacidade de inibir a atividade das enzimas COX (Hammad et al., 2012). A remodelação óssea e periodontal depende das altas concentrações de MMP9 e MMP2 e da atividade de colagénio na matriz extravascular. Todo este processo é controlado pela inibição da atividade COX, que altera as concentrações dos componentes da matriz levando a que o movimento dentário seja mais lento (Arias & Marquez-Orozco, 2006; Diravidamani et al., 2012).

Há duas isoformas da COX, sendo conhecidas como COX-1 e COX-2. Os AINES podem inibir ambas as COX ou só umas das COX (Kummer & Coelho, 2002).

Para que ocorra movimento dentário é necessário haver um processo inflamatório, desencadeado pelas forças do aparelho. Ao inibirem a inflamação inibem, também, o movimento dentário (Diravidamani et al., 2012).

##### **3.2.1.1. Inibidor com ligeira seletividade para a COX-1**

Num estudo efetuado em coelhos brancos da Nova Zelândia (onde tinham sido aplicados aparelhos ortodônticos nos maxilares inferiores), machos e do mesmo peso, foram administradas doses diárias de 10 mg/kg de flurbiprofeno, inibidor seletivo das

COX1, por cateter via oral, durante 14 dias. Observou-se que havia inibição dos osteoclastos, mas que não existia impacto no efeito do tratamento ortodôntico (Sandy & Harris, 1982).

### 3.2.1.2. Inibidores seletivos da COX-2

A Nabometona, um AINE inibidor específico das COX 2, foi sujeito a um estudo por Villa et al em 2005. O estudo consistia na aplicação de uma força intrusiva de 113.4 g nos primeiros pré-molares mandibulares em pacientes humanos. Foram avaliados 134 dentes. O autor deduziu que este fármaco tem potencial benéfico no tratamento ortodôntico, pois mostrava ter efeitos de minimizar a reabsorção e atuava também a nível da redução de dor, sem afetar o movimento ortodôntico (Villa et al., 2005).

Outros AINE inibidores específicos da COX 2, o rofecoxib e celecoxib, também demonstraram ter efeitos no movimento dentário. Carlos et al confirmou que o rofecoxib inibe o movimento após um estudo realizado em 42 ratos machos divididos em seis grupos. O grupo experimental que recebeu o fármaco tinha 50 g e a dose administrada foi de 1 mg/kg. Ao comparar os resultados com o grupo de controle, concluíram que este fármaco inibe totalmente o movimento dentário após análise de telerradiografia laterais 10 dias após o início do estudo (de Carlos et al., 2006). Atualmente, o rofecoxib já não se encontra no mercado por aumentar o risco de problemas cardiovasculares e erupções cutâneas, tanto nos Estados Unidos da América como na Europa (Young, Taylor, Taylor, Linnebur, & Buschang, 2006).

Relativamente ao celecoxib, Gameiro et al estudaram o seu efeito e submeteram dois grupos de ratos machos à administração do fármaco. O primeiro grupo recebeu tratamento a curto prazo e o segundo a longo prazo. Foi aplicada uma força de 50 g nos primeiros molares superiores esquerdos. Não foi demonstrada evidência que tivesse algum tipo de influência no movimento a curto prazo, contudo, quanto ao efeito a longo prazo demonstrou ter efeitos negativos (Hauber Gameiro et al., 2008).

### 3.2.1.3. Inibidores das COX-1 e COX-2

O ibuprofeno, inibidor da COX1 e da COX2, foi testado num grupo de porquinhos da Índia machos, onde foi administrado a cada 12 horas, em conjunto com aplicação de forças nos incisivos centrais. Além das medições ao 2º, 4º, 6º e 10º dias, foi retirado uma amostra do exsudado do ligamento periodontal e analisado radio imunologicamente ao 4º e 9º dia. Demonstrou ter efeitos negativos no movimento dentário por inibir, de forma drástica, a síntese do PGE2 (Kehoe et al., 1996).

O ácido acetilsalicílico inibe as COX1 e COX2 de forma não competitiva e irreversível, havendo inibição da síntese de PG (Wong, Reynolds, & West, 1992). Investigações clínicas provam que os pacientes que fazem medicação sistêmica com este fármaco, tendem a que o movimento dentário seja mais lento. Com esta evidência, é aconselhável que os pacientes que estejam a pensar recorrer ao tratamento ortodôntico não tomem o medicamento (Diravidamani et al., 2012). Pelo contrário, Wong et al., depois de administrarem o fármaco por via oral, num grupo de porquinhos da Índia, durante 28 dias, concluíram que ácido acetilsalicílico não tem qualquer influência no movimento dentário. A dose de administração foi de 65 mg/kg por dia, dividida em três vezes. Mais tarde a dose teve de ser diminuída pois alguns porquinhos da Índia apresentaram perfurações no estômago devido a úlcera péptica. Com os resultados apresentados, puseram em dúvida se as prostaglandinas seriam os únicos mediadores de reabsorção óssea associadas às forças ortodônticas (Wong et al., 1992).

### 3.2.2. Bisfosfonatos

Atualmente existem dois tipos de bifosfonatos: os que contem nitrogénio e os que não contem nitrogénio. Têm a capacidade de interferir no metabolismo por terem uma grande afinidade com os fosfatos de cálcio. Esta afinidade impede a agregação da hidroxiapatite e, por sua vez a formação dos cristais (Muhamad, Nezar, Peter, 2014; Zahrowski, 2007). São indicados no tratamento de osteoporose, doença de Paget (doença metabólica dos ossos), metástases ósseas e dores ósseas relacionadas com alguns tipos de cancro. Os bifosfonatos atuam inibindo a atividade dos osteoclastos,

deixando de existir reabsorção óssea e ocorre apoptose dos osteoclastos (Batmaraj & Umashankar, 2014; Carano, Teitelbaum, Konsek, Schlesinger, & Blair, 1990).

Devido ao seu efeito sobre o osso, os bifosfonatos inibem o movimento dentário e têm sido referenciados como bons agentes de ancoragem em estudos realizados em ratos (González et al., 2015; Iglesias, Yáñez, Reina, Torres, & González, 2010).

Segundo Adachi et al, uma maneira de restringir a taxa de movimento dentário e ainda diminuir a taxa de recidiva é a aplicação tópica de bifosfonatos. O autor chegou a esta conclusão depois de estudar a administração de risedronato, um potente bloqueador de reabsorção óssea, em ratos, com injeções do fármaco no periosteo das zonas dos primeiros molares superiores esquerdos. Os primeiros molares direitos foram os grupos de controlo onde foram dadas injeções com 0,9% de cloreto de sódio. Por sua vez, Igarashi confirmou o que Adachi et al concluíram e acrescentou ainda que a administração sistêmica tinha o mesmo resultado em determinadas concentrações do fármaco (Adachi, Igarashi, Mitani, & Shinoda, 1994).

Já Mazziero contrariou estas deduções, na toma oral do fármaco, e após a sua investigação viu que não existem diferenças a nível ortodôntico, sugerindo que pacientes sob a prescrição de bifosfonatos podem ser submetidos a tratamento ortodôntico sem qualquer restrição (Adachi et al., 1994; Igarashi, Mitani, Adachi, & Shinoda, 1994; Ramos et al., 2005).

Em 2010, Choi J et al, numa investigação onde avaliaram a toma a curto prazo de clodronato, na remodelação do osso alveolar e reabsorção radicular no movimento ortodôntico, usou 54 ratos divididos em três grupos: o primeiro recebeu 2,5 mmol/L, o segundo 10 mmol/L e o terceiro foi o grupo de controlo. Concluiu que este fármaco inibe a reabsorção óssea induzida pelo aparelho ortodôntico. Ambos os grupos que receberam o fármaco demonstram ter diminuída a velocidade de movimento dentário em comparação com o grupo de controlo (Fernández-González et al., 2015).

É de ressaltar que os bifosfosnatos podem ter um efeito secundário a longo prazo, bastante perigoso: osteonecrose, particularmente no osso alveolar da maxila e da mandíbula (Zahrowski, 2007).

### *3.2.3. Estrogénio*

O estrogénio, hormona sexual feminina, está presente no corpo humano em três formas:

- Estradiol: forma mais abundante. É produzido desde a menarca até à menopausa e é bastante importante no ciclo do estrogénio;
- Estrona: é produzido após a menopausa quando o nível total de estrogénio esta diminuído;
- Estriol: encontrado principalmente durante a gravidez (Batmaraj & Umashankar, 2014).

A sua ação inibe a produção de várias citocinas, responsáveis pela reabsorção óssea por estimularem a formação de osteoclastos. Não apresenta nenhum efeito anabólico no osso, atuando diretamente na atividade osteoblástica, levando à formação de osso (Diravidamani et al., 2012). A nível terapêutico é sobretudo utilizado em contraceptivos, em associação com progestativos, usado na reposição hormonal pós-menopausa, no tratamento da amenorreia, do hipogonadismo primário e no acne (Tyrovola & Spyropoulos, 2001).

Miyajima e al, no estudo de um caso clínico, afirmam que o estrogénio diminui a taxa de movimento ortodôntico, deixando um alerta para pacientes que estão sob o efeito de terapêutica anticoncepcional hormonal ou reposição de estrogénio, pois podem ter inibição da reabsorção óssea e radicular (Miyajima, Nagahara, & Iizuka, 1996).

Ao contrário, Pereira e Vasconcelos nas suas experiências, com 35 ratas grávidas e sob efeito anticoncepcional oral, divididas em 7 grupos e com aplicação de aparelho ortodôntico, durante 7 dias, com o objetivo de mover os molares superiores, evidenciaram que estes anticoncepcionais não apresentam nenhuma alteração celular e teciduais observadas nas áreas de aplicação de tensão e de pressão dos dentes movimentados ortodonticamente (Ramos et al., 2005).

O mesmo foi comprovado por Franscischone, que não detetou nenhuma diferença entre os grupos de pacientes usuárias de contraceptivos, quando comparadas com o grupo de controlo, em relação à frequência de reabsorções dentárias. Nesta investigação, o autor



estudou que nunca tinham sido sujeitos a tratamento ortodôntico e portadores de endocrinopatias e comparou os resultados com pacientes sem endocrinopatias (Miyajima et al., 1996; Ramos et al., 2005).

Em mulheres em situação de pós-menopausa, os níveis de estrogénios apresentam-se bastante diminuídos, levando ao aumento de reabsorção óssea em vez da neoformação. Desta maneira, o movimento dentário encontra-se intensificado, mas em contrapartida verifica-se uma maior perda óssea. O tratamento ortodôntico nesta situação e, em pacientes que não estejam a realizar terapêutica de substituição, deve ser rigorosamente avaliado (Faloni & Cerri, 2007).

### **3.3. Fármacos com efeitos na cavidade oral que podem influenciar o tratamento ortodôntico**

#### *3.3.1. Anti-convulsivantes*

As crises de epilepsia são as manifestações mais recorrentes de uma patologia crónica neurológica, onde o paciente perde controlo das sensações, comportamento e consciência. Podem ser classificadas como parciais, parcialmente complexas ou generalizadas, dependendo do nível da crise. A utilização de anticonvulsivantes (como a fenitoína, gabapentina e o ácido valproico) reduz a ocorrência de crises epiléticas (da Silva, de Souza, Pinheiro, 2008; Diravidamani et al., 2012; Sheller, 2004).

A fenitoína pode levar ao desenvolvimento de hiperplasia gengival das fibras de colagénio, que envolve a papila interproximal, dificultando a colocação dos aparelhos ortodônticos e da higiene dentária (Karsten & Hellsing, 1997).

O ácido valproico induz sangramento ao mais pequeno trauma tornando o tratamento ortodôntico complicado para o paciente. A gabapentina tem como efeito adverso a xerostomia, que aumenta a probabilidade de aparecimento de cáries. Durante o tratamento ortodôntico os pacientes têm de ter cuidados higiénicos redobrados (Diravidamani et al., 2012).

Em 1997, Karstene e Hellsing, investigaram e avaliaram, histologicamente e radiograficamente, os efeitos da fenitoína no periodonto durante tratamento ortodôntico de ratos com a finalidade de fazer expansão dos primeiros molares superiores. Os animais do grupo I receberam injeções subcutâneas de fenitoína de 30 mg/100g de peso total durante 6 semanas, sendo o grupo II o grupo de controle. Os resultados finais sugerem que a administração do fármaco diminui a velocidade do movimento dentário pois observou-se que no grupo I a expansão média foi de 0,3 milímetros (mm) e no grupo II de 0,5 mm (Karsten & Hellsing, 1997).

### *3.3.2. Álcool*

O consumo excessivo de álcool diariamente pode ter consequências nefastas na maior parte dos órgãos e sistemas que estes integram, incluindo o sistema esquelético. Pode ter consequências graves como cirrose, neuropatias, osteoporose e fraturas espontâneas dos ossos (Brezniak & Wasserstein, 2002).

O etanol circulante impossibilita a hidroxilação da vitamina D3 no fígado, impedindo assim a homeostase do cálcio. Deste modo existe um aumento da produção da hormona paratiroideia fazendo com que a função celular tenda a aumentar a reabsorção dos tecidos mineralizados, incluindo a reabsorção radicular para manter os níveis de cálcio no sangue (Brezniak & Wasserstein, 2002).

Deste modo, Davidovitch et al concluiu que alcoólicos severos que se encontrem em tratamento ortodôntico tem um grande risco de desenvolver reabsorção radicular (Brezniak & Wasserstein, 2002; Krishnan & Davidovitch, 2006).

A tabela 1 apresenta em forma resumida a influência de todos os fármacos mencionados anteriormente e o seu efeito final no tratamento ortodôntico.

Tabela 1- Influência dos fármacos no movimento dentário durante o tratamento ortodôntico

| <b>Fármacos</b>                | <b>Aumento de movimento dentário</b> | <b>Diminuição de movimento dentário</b> | <b>Influenciam movimento</b> |
|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| <b>Prostaglandinas</b>         | X                                    |                                         |                              |
| <b>Paracetamol</b>             | X                                    |                                         |                              |
| <b>Glicocorticóides:</b>       |                                      |                                         |                              |
| <b>Agudo</b>                   |                                      | X                                       |                              |
| <b>Crônico</b>                 | X                                    |                                         |                              |
| <b>Hormonas Tiróideias:</b>    |                                      |                                         |                              |
| <b>Tiroxina</b>                | X                                    |                                         |                              |
| <b>Calcitonina</b>             |                                      | X                                       |                              |
| <b>Hormonas Paratiroideias</b> | X                                    |                                         |                              |
| <b>Vitamina D</b>              | X                                    |                                         |                              |
| <b>Relaxina</b>                | X                                    |                                         |                              |
| <b>Fluoretos</b>               | X                                    |                                         |                              |
| <b>Imunossupressores</b>       | X                                    |                                         |                              |
| <b>AINE's</b>                  |                                      | X                                       |                              |
| <b>Bifosfonatos</b>            |                                      | X                                       |                              |
| <b>Estrogênio</b>              |                                      | X                                       |                              |
| <b>Anti-convulsivantes</b>     |                                      |                                         | X                            |
| <b>Álcool</b>                  |                                      |                                         | X                            |



### **III. CONCLUSÃO**

Os ortodontistas sabem que a movimentação dentária não é igual em todos os pacientes e cada paciente tem respostas diferentes ao tratamento ortodôntico. A maioria destas diferenças é causada pelo processo de remodelação óssea, podendo advir de vários fármacos ou fatores sistêmicos. Os efeitos secundários dos fármacos podem influenciar as células mediadoras nos processos que levam ao movimento dentário.

É de ressaltar a importância de uma história clínica precisa e detalhada. Não é só na primeira consulta que se deve abordar o paciente em relação à terapêutica. Em cada consulta, o médico dentista deve questionar o paciente de forma a saber se este está sob o efeito terapêutico de algum fármaco para se planejar a melhor estratégia de tratamento e os intervalos ideais entre cada consulta.

As prostaglandinas aumentam o movimento dentário, devido a sua ação de estimular a reabsorção óssea. Inibidores do eicosanoides, como os AINE, inibem o movimento dentário, pois inibem a síntese de prostaglandinas que impedem a reabsorção óssea. Torna-se importante alertar os pacientes para não se medicarem com este tipo de fármacos como o ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno. O paracetamol é a escolha mais acertada para combater a dor e não interferir no tratamento ortodôntico pois demonstrou não interferir no movimento dentário.

O papel dos corticoides no movimento dentário ainda não está bem esclarecido. Alguns autores afirmam que promove o movimento e há estudos que demonstram o atraso do movimento depois da aplicação destes fármacos. Fica sugerido a realização de ortopantomografias e radiografias peri-apicais para controlar o osso durante o tratamento ortodôntico, caso o paciente esteja a ser medicado com estes fármacos. Para haver conclusões mais unânimes sugere-se que sejam feitos mais estudos clínicos deste fármaco.

Os bifosfonatos são fármacos que têm efeito na hemóstase do cálcio e são conhecidos como fortes inibidores do movimento dentário, chegando a existir autores que defendem que o fármaco pode ser usado como ancoragem depois do tratamento ortodôntico.

Ficou esclarecido que as hormonas também influenciam o movimento ortodôntico. A calcitonina e o estrogénio tem o efeito oposto no movimento. Questionar sempre os pacientes do sexo feminino se estão a tomar contraceptivos orais.

As hormonas paratiroideias podem ser usadas topicamente para influenciar positivamente o movimento dentário.

Os imunossuppressores afetam a síntese de citocinas e interferem no metabolismo do osso aumentando o movimento dentário. O tratamento ortodôntico é possível desde que haja uma monitorização precisa, com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais e que sejam feitos exames de densitometria óssea.

Ficou comprovado que a vitamina D acelera o movimento dentário pois acelera o processo de reabsorção alveolar.

Os anti-convulsivantes podem ter consequências negativas na cavidade oral por levarem a casos de hiperplasia gengival e xerostomia. Logo há que alertar os pacientes para que qualquer um destes efeitos adversos pode diminuir o sucesso no tratamento ortodôntico. Ficou também comprovado que o fármaco pode atrasa o movimento dentário.

Com o aumentar do arsenal terapêutico e surgimento de novos fármacos, os médicos dentistas devem-se manter a par deste progresso sobre a eficácia dos mesmos e os seus possíveis efeitos secundários e adversos. É sempre melhor prevenir e consultar o médico de família ou assistente do paciente para confirmar a medicação a que o paciente está sujeito.

A evidência científica atualmente disponível demonstra que há, efetivamente, influência dos fármacos no movimento ortodôntico. Contudo, os mecanismos pela qual a evidência é demonstrada são, até agora, sobretudo com recurso a estudos em animais, havendo escassez de estudos em humanos. Os resultados apresentados são muitas vezes contraditórios e deixam algumas dúvidas. As dosagens utilizadas, a metodologia e a duração de administração de fármacos não estão padronizadas, dificultando a comparação dos estudos. Deste modo sugere-se, não só a realização de mais estudos a fim de comprovar a influência dos fármacos no movimento ortodôntico, como também uma padronização da metodologia em futuras investigações.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

Muhamad, A., Nezar, W., Peter, P., B. P. (2014). Influence Of Drugs On Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 2(4), 9. <https://doi.org/10.5455/jrmds.2014242>

Adachi, H., Igarashi, K., Mitani, H., & Shinoda, H. (1994). Effects of Topical Administration of a Bisphosphonate (Risedronate) on Orthodontic Tooth Movements in Rats. *Journal of Dental Research*, 73(8), 1478–1486. <https://doi.org/10.1177/00220345940730081301>

Arias, O. R., & Marquez-Orozco, M. C. (2006). Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(3), 364–370. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.12.027>

Bartold, P. M., Walsh, L. J., & Narayanan, A. S. (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology* 2000, 24, 28–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11276872>

Bartzela, T., Türp, J. C., Motschall, E., & Maltha, J. C. (2009). Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 135(1), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.08.016>

Batmaraj, & Umashankar. (2014). The effects of commonly used drugs on orthodontic tooth movement: A systematic review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(SUPPL. 1), 10–14.

Beertsen, W., McCulloch, C. A., & Sodek, J. (1997). The periodontal ligament: a unique, multifunctional connective tissue. *Periodontology* 2000, 13, 20–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9567922>

Bhattarai, P., & Shrestha, R. M. (2011). Comparative study of duration of orthodontic treatment among nepalese adolescent and adult patient. *Orthodontic Journal of Nepal*, 1, 28–30. Retrieved from <http://oaji.net/articles/2014/1189-1409015187.pdf>

- Brezniak, N., & Wasserstein, A. (2002). Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part I: The basic science aspects. *The Angle Orthodontist*, 72(2), 175–179. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2002\)072<0175:OIIRRP>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2002)072<0175:OIIRRP>2.0.CO;2)
- Carano, A., Teitelbaum, S. L., Konsek, J. D., Schlesinger, P. H., & Blair, H. C. (1990). Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 85(2), 456–461. <https://doi.org/10.1172/JCI114459>
- Carmeliet, G., Van Cromphaut, S., Daci, E., Maes, C., & Bouillon, R. (2003). Disorders of calcium homeostasis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 17(4), 529–546. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687587>
- Collins, M. K., & Sinclair, P. M. (1988). The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 94(4), 278–284. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3177281>
- d'Apuzzo, F., Cappabianca, S., Ciavarella, D., Monsurrò, A., Silvestrini-Biavati, A., & Perillo, L. (2013). Biomarkers of Periodontal Tissue Remodeling during Orthodontic Tooth Movement in *Mice and Men*: Overview and Clinical Relevance. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/105873>
- da Silva, George; de Souza, Mário; Pinheiro, P. (2008). A influência dos fármacos na movimentação ortodôntica. *Revista Científica Do ITPAC*, 1(2), 21–26.
- de Carlos, F., Cobo, J., Díaz-Esnal, B., Arguelles, J., Vijande, M., & Costales, M. (2006). Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(3), 402–406. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.11.020>
- Diravidamani, K., Sivalingam, S., & Agarwal, V. (2012). Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(6), 299. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100278>



- dos Santos, R. L., Lacerda, M. C. M., Gonçalves, R. T., Martins, M. A., & de Souza, M. M. G. (2012). Immunosuppressants: Implications in Orthodontics. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 17(2), 55–61. <https://doi.org/10.1590/S2176-94512012000200012>
- Faloni, A. D. S., & Cerri, P. (2007). Mecanismos celulares e moleculares do estrógeno na reabsorção óssea. *Revista de Odontologia Da UNESP*, 36(2), 181–188. Retrieved from <http://www.hostcentral.com.br/rou/PDF/v36n2a14.pdf>
- Fernández-González, F. J., Cañigral, A., Balbontín-Ayala, F., Gonzalo-Orden, J. M., Carlos, F. de, Cobo, T., ... Vega, J. A. (2015). Experimental evidence of pharmacological management of anchorage in Orthodontics: A systematic review. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 20(5), 58–65. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.20.5.058-065.oar>
- Filho, M. A., & Ramalho, H. J. (1997). Revisão / Atualização em Transplante Renal : Novos agentes imunossupressores. *Medicina*, 19(2), 215–223.
- Gameiro, G. H., Pereira-Neto, J. S., Magnani, M. B. B. D. A., & Nouer, D. F. (2007). The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. *Journal of Clinical Orthodontics : JCO*, 41(2), 73–78.
- Goldhaber, P., Rabadjija, L., Beyer, W. R., & Kornhauser, A. (1973). Bone Resorption in Tissue Culture and its Relevance to Periodontal Disease. *The Journal of the American Dental Association*, 87(5), 1027–1033. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.1973.0010>
- Gonçalves, P. F., Sallum, E. A., Sallum, A. W., Casati, M. Z., Toledo, S., & Junior, F. H. N. (2005). Dental cementum reviewed: development, structure, composition, regeneration and potential functions. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 4(12), 651–658. <https://doi.org/10.20396/bjos.v4i12.8641790>
- Graham, G. G., & Scott, K. F. (2013). Mechanism of action of paracetamol. *American Journal of Therapeutics*, 12(1), 46–55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15662292>
- Gronthos, S., Mrozik, K., Shi, S., & Bartold, P. M. (2006). Ovine Periodontal Ligament

- Stem Cells: Isolation, Characterization, and Differentiation Potential. *Calcified Tissue International*, 79(5), 310–317. <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0040-4>
- Guyton, A.C. & Hall, J. E. (2006). Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone and teeth.
- Hammad, S. M., El-Hawary, Y. M., & El-Hawary, A. K. (2012). The use of different analgesics in orthodontic tooth movements. *Angle Orthodontist*, 82(5), 820–826. <https://doi.org/10.2319/110911-691.1>
- Hassell, T. M. (1993). Tissues and cells of the periodontium. *Periodontology 2000*, 3, 9–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673156>
- Hauber Gameiro, G., Nouer, D. F., Pereira Neto, J. S., Siqueira, V. C., Andrade, E. D., Duarte Novaes, P., & Veiga, M. C. F. (2008). Effects of Short- and Long-Term Celecoxib on Orthodontic Tooth Movement. *The Angle Orthodontist*, 78(5), 860–865. <https://doi.org/10.2319/100207-474.1>
- Hull, P. S., Worthington, H. V, Clerehugh, V., Tsirba, R., Davies, R. M., & Clarkson, J. E. (2002). The reasons for tooth extractions in adults and their validation. *Journal of Dentistry*, 25(3–4), 233–237. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9175351>
- Igarashi, K., Mitani, H., Adachi, H., & Shinoda, H. (1994). Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 106(3), 279–289. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(94\)70048-6](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(94)70048-6)
- Iglesias-Linares, A., Yáñez-Vico, R.-M., Solano-Reina, E., Torres-Lagares, D., & González Moles, M. Á. (2010). Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *Journal of Dentistry*, 38(8), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.05.012>
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2008). *Histologia Básica* (11<sup>a</sup> Edição). N. Guanabara.
- Kakadiya, A., Tandon, R., Bhardwaj, M., & Chandra, P. (2014). Effects of Drugs in Orthodontic Tooth Movement : A Review.

- Kale, S., Kocadereli, I., Atilla, P., & Aşan, E. (2004). Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 125(5), 607–614. <https://doi.org/10.1016/S0889540603010850>
- Kalia, S., Melsen, B., & Verna, C. (2004). Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 7(1), 26–34. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2004.00278.x>
- Karadeniz, E. I., Gonzales, C., Elekdag-Turk, S., Isci, D., Sahin-Saglam, A. M., Alkis, H., ... Darendeliler, M. A. (2011). The effect of fluoride on orthodontic tooth movement in humans. A two- and three-dimensional evaluation. *Australian Orthodontic Journal*, 27(2), 94–101. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372264>
- Karsten, J., & Hellsing, E. (1997). Effect of phenytoin on periodontal tissues exposed to orthodontic force--an experimental study in rats. *British Journal of Orthodontics*, 24(3), 209–215. <https://doi.org/10.1093/ortho/24.3.209>
- Karthi, M., Anbuslevan, G., Senthilkumar, K., Tamizharsi, S., Raja, S., & Prabhakar, K. (2012). NSAIDs in orthodontic tooth movement. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(6), 304. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100280>
- Kehoe, M. J., Cohen, S. M., Zarrinnia, K., & Cowan, A. (1996). The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthodontist*. <https://doi.org/2>
- Knop, L. A. H., Shintcovsk, R. L., Retamoso, L. B., Grégio, A. M. T., & Tanaka, O. (2012). The action of corticosteroids on orthodontic tooth movement: a literature review. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 17(6), 20e1-20e5. <https://doi.org/10.1590/S2176-94512012000600005>
- Kouskoura, T., Katsaros, C., & von Gunten, S. (2017). The potential use of

- pharmacological agents to modulate orthodontic tooth movement (OTM). *Frontiers in Physiology*, 8(FEB), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00067>
- Koyama, Y., Mitsui, N., Suzuki, N., Yanagisawa, M., Sanuki, R., Isokawa, K., ... Maeno, M. (2008). Effect of compressive force on the expression of inflammatory cytokines and their receptors in osteoblastic Saos-2 cells. *Archives of Oral Biology*, 53(5), 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.12.004>
- Krishnan, V., & Davidovitch, Z. (2006). The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 9(4), 163–171. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2006.00372.x>
- Kummer, C. L., & Coelho, T. C. R. B. (2002). Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 52(4), 498–512. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000400014>
- Lekic, P., Rojas, J., Birek, C., Tenenbaum, H., & McCulloch, C. A. (2001). Phenotypic comparison of periodontal ligament cells in vivo and in vitro. *Journal of Periodontal Research*, 36(2), 71–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327081>
- Li, F., Li, G., Hu, H., Liu, R., Chen, J., & Zou, S. (2013). Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(4), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.05.010>
- Lindhe, J., Lang, N. P., Berglundh, T., Giannobile, W. V., & Sanz, M. (Professor). (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry* (6th Editio). Retrieved from <https://www.wiley.com/en-us/Clinical+Periodontology+and+Implant+Dentistry%2C+2+Volume+Set%2C+6th+Edition-p-9780470672488>
- Liu, Z. J., Kink, G. J., Gu, G. M., Shin, J. Y., & Stewart, D. R. (2005). Does Human Relaxin Accelerate Orthodontic Tooth Movement in Rats? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1041(1), 388–394. <https://doi.org/10.1196/annals.1282.059>

- Lucas, C. A. D. (2016). *Prostaglandinas e o movimento dentário*. Retrieved from <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/14664>
- Masella, R. S., & Meister, M. (2006). Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129(4), 458–468. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.12.013>
- Meikle, M. C. (Murray C. (2002). *Craniofacial development, growth and evolution*. Bateson. Retrieved from [https://books.google.pt/books/about/Craniofacial\\_Development\\_Growth\\_and\\_Evol.html?id=j6hqAAAAMAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.pt/books/about/Craniofacial_Development_Growth_and_Evol.html?id=j6hqAAAAMAAJ&redir_esc=y)
- Miletich, I., & Sharpe, P. T. (2004). Neural crest contribution to mammalian tooth formation. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 72(2), 200–212. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20012>
- Miyajima, K., Nagahara, K., & Iizuka, T. (1996). Orthodontic treatment for a patient after menopause. *The Angle Orthodontist*, 66(3), 173-8; discussion 179-80. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1996\)066<0173:OTFAPA>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1996)066<0173:OTFAPA>2.3.CO;2)
- Newman, M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2014). *Carranza's clinical periodontology* (12<sup>a</sup> Edição).
- Osswald, W., Guimarães, S., & Esteves, A. (2001). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas : manual de farmacologia e farmacoterapia*. Porto Editora. Retrieved from [http://biblioteca.ipsantarem.pt/Opac/Pages/Search/Results.aspx?Database=105200\\_GLOBAL&SearchText=ASS=%22medicamentos%22](http://biblioteca.ipsantarem.pt/Opac/Pages/Search/Results.aspx?Database=105200_GLOBAL&SearchText=ASS=%22medicamentos%22)
- Proffit, W. R., Fields, H. W., & Sarver, D. M. (2013). *Contemporary orthodontics* (5<sup>a</sup> Edição). Elsevier/Mosby.
- Ramos, L. V. T., Furquim, L. Z., & Consolaro, A. (2005). A influência de medicamentos na movimentação ortodôntica: uma análise crítica da literatura. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, 10, 122–130. <https://doi.org/10.1590/S1415-54192005000100014>

- Reitan, K. (1964). Effects Of Force Magnitude And Direction Of Tooth Movement On Different Alveolar Bone Types. *The Angle Orthodontist*, 34(4), 244–255. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1964\)034<0244:EOFMAD>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1964)034<0244:EOFMAD>2.0.CO;2)
- Ren, Y., & Vissink, A. (2008). Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. *European Journal of Oral Sciences*, 116(2), 89–97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00511.x>
- Roberts-Harry, D., & Sandy, J. (2003). Orthodontics. Part 1: Who needs orthodontics? *British Dental Journal*, 195(8), 433–433. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4810592>
- Roberts, W. (2012). *Bone physiology, metabolism, and biomechanics in orthodontic practice. Orthodontics: Current Principles and Techniques.*
- Roche, J. J., Cisneros, G. J., & Acs, G. (1997). The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthodontist*. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1997\)067<0231:TEOAOT>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1997)067<0231:TEOAOT>2.3.CO;2)
- Roodman, G. D. (1993). Role of cytokines in the regulation of bone resorption. *Calcified Tissue International*, 53 Suppl 1, S94-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8275387>
- Sandy, J. R., & Harris, M. (1982). Prostaglandins and Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Dental Research*, 61(4), 548.
- Santos, R. L. dos, Gonçalves, R. T., Martins, M. A., & Souza, M. M. G. de. (2009). Influência dos imunossupressores no metabolismo ósseo e movimento dentário: revisão de literatura. *Rev. Odonto Ciênc*, 24(1), 86–91. Retrieved from <http://revistaseletronicas.pucrs.br/fo/ojs/index.php/fo/article/view/3621/3676>
- Scervino, M. B. (2012). ortodontologika.
- Shapiro, E., Roeber, F. W., & Klempner, L. S. (1979). Orthodontic movement using pulsating force-induced piezoelectricity. *American Journal of Orthodontics*, 76(1), 59–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/287384>
- Shaw, W. C., Addy, M., Dummer, P. M., Ray, C., & Frude, N. (1986). Dental and social effects of malocclusion and effectiveness of orthodontic treatment: a

- strategy for investigation. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 14(1), 60–64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3485508>
- Sheller, B. (2004). Orthodontic management of patients with seizure disorders. *Seminars in Orthodontics*, 10(4), 247–251. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2004.09.004>
- Shirazi, M., Dehpour, A. R., & Jafari, F. (1999). The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 23(3), 259–264. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686873>
- Singh, G. (2009). *Orthodontics*. Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Soma, S., Iwamoto, M., Higuchi, Y., & Kurisu, K. (1999). Effects of Continuous Infusion of PTH on Experimental Tooth Movement in Rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(4), 546–554. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.4.546>
- Soma, S., Matsumoto, S., Higuchi, Y., Takano-Yamamoto, T., Yamashita, K., Kurisu, K., & Iwamoto, M. (2000). Local and Chronic Application of PTH Accelerates Tooth Movement in Rats. *Journal of Dental Research*, 79(9), 1717–1724. <https://doi.org/10.1177/00220345000790091301>
- Stewart, D. R., Sherick, P., Kramer, S., & Breining, P. (2005). Use of Relaxin in Orthodontics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1041(1), 379–387. <https://doi.org/10.1196/annals.1282.058>
- Takano-Yamamoto, T., Kawakami, M., Kobayashi, Y., Yamashiro, T., & Sakuda, M. (1992). The Effect of Local Application of 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Osteoclast Numbers in Orthodontically Treated Rats. *Journal of Dental Research*, 71(1), 53–59. <https://doi.org/10.1177/00220345920710010901>
- Tripathi, K. (2016). *Essentials of pharmacology for dentistry*. Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Turpin, D. L. (2007). Orthodontic treatment and self-esteem. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(5), 571–572. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.03.009>

- Tyrovola, J. B., & Spyropoulos, M. N. (2001). Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 32(5), 365–371. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444068>
- Villa, P. A., Oberti, G., Moncada, C. A., Vasseur, O., Jaramillo, A., Tobón, D., & Agudelo, J. A. (2005). Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *Journal of Endodontics*, 31(1), 61–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15614010>
- Wolf, H. F. (2005). *Periodontology* (3<sup>a</sup> Edição). Thieme.
- Wong, A., Reynolds, E. C., & West, V. C. (1992). The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 102(4), 360–365. [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(92\)70052-C](https://doi.org/10.1016/0889-5406(92)70052-C)
- Yamasaki, K., Shibata, Y., & Fukuhara, T. (1982). The Effect of Prostaglandins on Experimental Tooth Movement in Monkeys (*Macaca fuscata*). *Journal of Dental Research*, 61(12), 1444–1446. <https://doi.org/10.1177/00220345820610121401>
- Yamasaki, K., Shibata, Y., Imai, S., Tani, Y., Shibasaki, Y., & Fukuhara, T. (1984). Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics*, 85(6), 508–518. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6587784>
- Young, A. N., Taylor, R. W., Taylor, S. E., Linnebur, S. A., & Buschang, P. H. (2006). Evaluation of preemptive valdecoxib therapy on initial archwire placement discomfort in adults. *The Angle Orthodontist*, 76(2), 251–259. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2006\)076\[0251:EOPVTO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2006)076[0251:EOPVTO]2.0.CO;2)
- Zahrowski, J. J. (2007). Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), 311–320. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.09.035>
- Zainal Ariffin, S. H., Yamamoto, Z., Zainol Abidin, I. Z., & Megat Abdul Wahab, Rohaya, Z. (2011). Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement.



*TheScientificWorldJournal*, 11, 1788–1803. <https://doi.org/10.1100/2011/761768>